

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 03-109378

(43)Date of publication of application : 09.05.1991

(51)Int.Cl.

C07D235/06
A61K 31/415
A61K 31/44
C07D235/18
C07D235/26
C07D235/28
C07D235/30
C07D401/12

(21)Application number : 01-246732

(71)Applicant : PFIZER PHARMACEUT CO LTD

(22)Date of filing : 22.09.1989

(72)Inventor : RODONII UIRIAMU SUTEIIBUNSU
NAKANE MASAMI

(54) NEW BENZIMIDAZOLE COMPOUND AND USE THEREOF

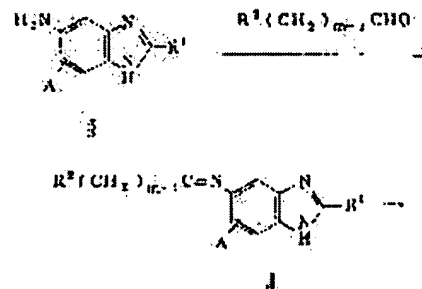
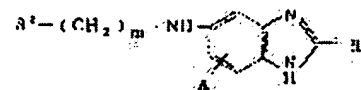
(57)Abstract:

NEW MATERIAL: A compound shown by formula I [R¹ is H, NHR³ or N (lower alkyl) R³, OR³, SR³, alkylene-R³ (R³ is carboxyl, lower alkyl, etc.) or R⁴ (R⁴ is R²); R² is aryl or heterocyclic residue; A is H or halogen; m is 1-6] and a salt thereof.

EXAMPLE: 2-Anilino-5-benzylaminobenzimidazole.

USE: Useful for preventing and treating allergic bronchial asthma, skin disorder, rheumatoid arthritis, osteoarthritis and thrombosis.

PREPARATION: According to the reaction formula, an amino-substituted compound shown by formula II is reacted using a dehydrating agent such as molecular sieve preferably at ambient temperature to give a compound shown by formula III, which is then catalytically reduced with hydrogen to give a compound shown by formula I.



LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

Copyright (C); 1998,2003 Japan Patent Office

⑨ 日本国特許庁(JP)

⑩ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報(A) 平3-109378

⑬ Int.Cl.⁵

識別記号

庁内整理番号

⑭ 公開 平成3年(1991)5月9日

C 07 D 235/06
A 61 K 31/415
31/44
C 07 D 235/18
235/26
235/28
235/30
401/12

ABE
ABF

8412-4C
7475-4C
7252-4C
8412-4C
8412-4C
8412-4C
8412-4C
7451-4C

審査請求 有 請求項の数 16 (全9頁)

⑮ 発明の名称 新規なベンゾイミダゾール化合物およびそれらの使用

⑯ 特 願 平1-246732

⑰ 出 願 平1(1989)9月22日

⑱ 発 明 者 ロドニー・ウイリアム・ステイブンス 愛知県半田市清城町2-4-3 シヤトー清城406
⑲ 発 明 者 中 根 正 己 愛知県名古屋市昭和区川名本町6-28-203
⑳ 出 願 人 ファイザー製薬株式会社 東京都新宿区西新宿2丁目1番1号
㉑ 代 理 人 弁理士 湯 浅 恭 三 外4名

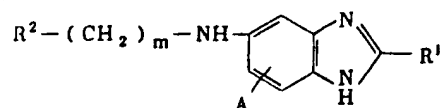
明 細 書

1. [発 明 の 名 称]

新規なベンゾイミダゾール化合物およびそれらの使用

2. [特 許 請 求 の 範 囲]

1. 次式



(式 中 、

R^1 は H 、 $-N-R^3$ 、 $-N-R^3$ 、 $-OR^3$ 、 $-SR^3$ 、
 H 低級アルキル

$-アルキレン-R^3$ または R^4 であり、

R^3 はカルボキシル、低級アルキル、低級アルコキシ、低級アルコキシカルボニル、アリールまたは複素環残基であり、これらは置換されていてもよく、

R^4 はアリールまたは複素環残基であり、これらは置換されていてもよく、

R^2 はアリールまたは複素環残基であり、これらは置換されていてもよく、

A は H または H ロであり、

m は 1~6 の整数である)

の化合物、またはそれらの薬剤学的に受容できる塩類。

2. R^1 が $-N-R^3$ 、 $-N-R^3$ または R^4 であり、
 H 低級アルキル

ここで

R^3 が低級アルキル、アリールまたは複素環残基であり、これらは置換されていてもよく、

R^4 がアリールまたは複素環残基であり、これらは置換されていてもよく、

R^2 がアリールであり、

m が 1~3 であり、

A が H または H ロである、

請求項 1 に記載の化合物。

3. R^1 が $-N-R^3$ であり、
 H

R^3 が低級アルキル、置換されていてもよいフェニル、ビリジルまたはナフチルであり、

R^4 が置換されていてもよいフェニル、または

特開平 3-109378 (2)

シクロヘキシルであり、

R^2 がフェニルであり、

m が 1～3 であり、

A が H または ハロ である、

請求項 1 に記載の化合物。

4. R^1 が $-N-R^3$ であり、

低級アルキル

R^3 が低級アルキル、置換されていてもよいフェニル、ビリジルまたはナフチルであり、

R^4 が置換されていてもよいフェニルであり、

R^2 がフェニルであり、

m が 1～3 であり、

A が H または ハロ である、

請求項 1 に記載の化合物。

5. R^3 および R^4 がフェニルまたは置換フェニルであり、

R^2 がフェニルであり、かつ m が 1 である、

請求項 2 に記載の化合物。

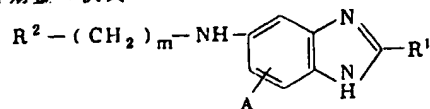
6. R^3 および R^4 がフェニルまたは置換フェニルであり、

13. 5-ベンジルアミノ-2-(p-ブチルアニロ)ベンゾイミダゾール・二塩酸塩である請求項 1 の化合物。

14. 5-ベンジルアミノ-2-(α -ナフチル)アミノベンゾイミダゾール・二塩酸塩である請求項 1 の化合物。

15. 2-[(N-メチル)アニロ]-5-ベンジルアミノベンゾイミダゾールである請求項 1 の化合物。

16. 有効量の次式



(式中

R^1 は H 、 $-N-R^3$ 、 $-N-R^3$ 、 $-OR^3$ 、 $-SR^3$ 、

H 低級アルキル

-アルキレン- R^3 または R^4 であり、

R^3 はカルボキシル、低級アルキル、低級アルコキシ、低級アルコキシカルボニル、アリールまたは複素環残基であり、これらは置換され

R^2 がフェニルであり、かつ m が 1 である、

請求項 3 に記載の化合物。

7. R^3 および R^4 がフェニルまたは置換フェニルであり、

R^2 がフェニルであり、かつ m が 1 である、

請求項 4 に記載の化合物。

8. 5-(3-フェニルプロピル)アミノ-2-(o-トリル)ベンゾイミダゾール・二塩酸塩である請求項 1 の化合物。

9. 2-アニロ-5-ベンジルアミノベンゾイミダゾール・二塩酸塩である請求項 1 の化合物。

10. 5-ベンジルアミノ-2-(3-ビリジル)アミノベンゾイミダゾール・三塩酸塩である請求項 1 の化合物。

11. 5-ベンジルアミノ-2-プロピルアミノベンゾイミダゾール・二塩酸塩である請求項 1 の化合物。

12. 5-ベンジルアミノ-2-(o-トルイジノ)ベンゾイミダゾール・二塩酸塩である請求項 1 の化合物。

ていてもよく、

R^4 はアリールまたは複素環残基であり、これらは置換されていてもよく、

R^2 はアリールまたは複素環残基であり、これらは置換されていてもよく、

A は H または ハロ であり、

m は 1～6 の整数である)

の化合物またはその薬剤学的に受容できる塩類、および薬剤学的に受容できる担体からなる、アレルギーまたは炎症の症状を治療するための組成物。

3. [発明の詳細な説明]

(産業上の利用分野)

本発明は新規なベンゾイミダゾール化合物およびそれらの使用に関する。本発明の新規化合物はシクロオキシゲナーゼ(CO)およびリポキシゲナーゼ(LO)双方の酵素の阻害物質であり、ヒトを含めた哺乳動物におけるアレルギー性または炎症性の状態を治療または軽減するのに有用である。

(従来の技術)

アラキドン酸は幾つかの群の内生代謝産物、プ

特開平 3-109378(3)

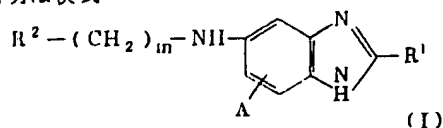
ロスタグランジンならびにプロスタサイクリン、
 トロンボキササンおよびロイコトリエンの生物学的
 前駆物質であることが知られている。アラキドン
 酸代謝の第 1 工程は、ホスホリパーゼの作用によ
 り膜リン脂質からエステル化アラキドン酸および
 関連の不飽和脂肪酸を放出することである。次い
 で遊離脂肪酸がシクロオキシゲナーゼにより代謝
 されてプロスタグランジンおよびトロンボキササン
 を産生し、またはリポキシゲナーゼにより代謝さ
 れてヒドロペルオキシ脂肪酸を生成し、これらが
 さらにロイコトリエンに変換される。プロスタグ
 ランジンはそれらの構造に応じて多種多様な生理
 作用を示す。たとえば PGE および PGA は胃分
 泌および動脈血圧降下を示す。トロンボキササン、
 特にトロンボキササン A₂ は有効な血管収縮性およ
 び血小板凝集性物質である。ロイコトリエンは徐
 反応性アナフィラキシー物質 (slow reacting
 substance of anaphylaxis, SRS-A)、すな
 わちアレルギー性気管支喘息のケミカルメディエ
 ータの生物学的供給源である。

(発明が解決しようとする課題)

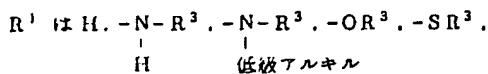
本発明者らはシクロオキシゲナーゼおよびリ
 ポキシゲナーゼの双方を阻害する化合物を製造す
 るために実験を行い、広範な研究の結果、ここに
 詳述する一連の化合物を合成するのに成功した。

(課題を解決するための手段)

本発明は次式



(式中



-アルキレン-R³ または R⁴ であり、

R³ はカルボキシル、低級アルキル、低級アルコ
 キシ、低級アルコキシカルボニル、アリール
 または複素環残基であり、これらは置換され
 てもよく、

R⁴ はアリールまたは複素環残基であり、これら
 は置換されていてもよく、

アスピリンおよび他の非ステロイド系抗炎症薬
 の大部分はシクロオキシゲナーゼ酵素を阻害する。
 これらの薬物に伴う抗炎症活性および鎮痛活性は
 共に、シクロオキシゲナーゼの作用に対するそれ
 らの阻害によって理論的に説明される。ある薬剤、
 AA861 [2,3,5-トリメチル-6-(12-ヒドロ
 キシ-5,10-シクロデカジニール)-1,4-
 ベンゾキノン]のリポキシゲナーゼ阻害活性が報
 告されている [ヨシモトら (Yoshimoto et al.,
 Biochem. et Biophys. 713, 470-473
 (1982)) を参照されたい]。CGS-5391B
 [ホックら (C. E. Hock et al.,
 Prostaglandins, 28, 557-571 (1984))
 は最近シクロオキシゲナーゼおよびリポキシゲナ
 ーゼ結合阻害剤として知られるようになった。

そのほか国際特許出願 PCT/JP84/00452
 (WO 85/01289) および特開昭 63-107958
 号明細書には炎症状態および血栓症の治療に有用
 な多数のベンゾキサゾロンおよびベンゾチアゾ
 ロンが記載され、特許請求されている。

R² はアリールまたは複素環残基であり、これら
 は置換されていてもよく、

A は H またはハロであり、

m は 1~6 の整数である)

の新規なベンゾイミダゾール化合物またはそれら
 の薬理的に受容できる塩類、およびそれらの組
 成物を提供する。

上記式において“低級アルキル”という語は 1
 ~3 個の炭素原子を含むアルキル基を意味する。
 “低級アルコキシ”および“低級アルコキシカル
 ボニル”という語は、それぞれ 1~5 個の炭素原
 子、好ましくは 2 個までの炭素原子を含むアルコ
 キシ基およびアルコキシカルボニル基を意味する。

“アルキレン”という語は 1~3 個の炭素原子
 を含むアルキレン基を意味する。“ハロ”という
 語はフッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ
 素原子を意味する。“アリール”という語はフェ
 ニル基、ナフチル基またはシクロヘキシル基を意
 味し、“複素環残基”という語はフリル、ピリジ
 ル、ピリミジン、チアゾリル、チエニル、好まし

特開平 3-109378(4)

くはビリジルまたはビリミジルよりなる群から選ばれるものである。

上記置換基において、アリール基および複素環残基は所望によりさらに1個または2個以上の置換基により置換されていてもよい。好ましい置換基には低級アルキル、低級アルコキシおよびハロゲンが挙げられる。

式(I)の化合物の薬剂的に受容できる塩類は、無毒性酸付加塩、たとえば塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩もしくは硫酸水素塩、リン酸塩、酢酸塩、クエン酸塩、フマル酸塩、グルコン酸塩、乳酸塩、マレイン酸塩、コハク酸塩、酒石酸塩、メタンスルホン酸塩、ペンゼンスルホン酸塩およびトルエンスルホン酸塩、鹽酸塩を形成する酸から形成されたものである。

本発明の特に好ましい個々の化合物には下記のものが含まれる。

5-(3-フェニルプロピル)アミノ-2-(*o*-トリル)ベンゾイミダゾール・二塩酸塩；
2-アニリノ-5-ベンジルアミノベンゾイミダ

ゾール・二塩酸塩；

5-ベンジルアミノ-2-(3-ビリジル)アミノベンゾイミダゾール・三塩酸塩；

5-ベンジルアミノ-2-プロピルアミノベンゾイミダゾール・二塩酸塩；

5-ベンジルアミノ-2-(*o*-トルイジノ)ベンゾイミダゾール・二塩酸塩；

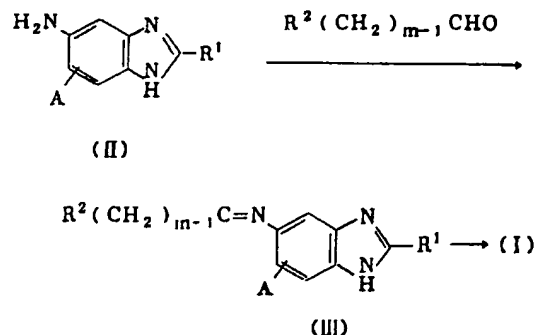
5-ベンジルアミノ-2-(*p*-ブチルアニリノ)ベンゾイミダゾール・二塩酸塩；

5-ベンジルアミノ-2-(α -ナフチル)アミノベンゾイミダゾール・二塩酸塩；および
2-[(*N*-メチル)アニリノ]-5-ベンジルアミノベンゾイミダゾール。

本発明は薬剂的に受容できる担体または希釈剤、および式(I)の化合物からなる薬剤組成物をも包含する。本発明は哺乳動物、特にヒトにおけるアレルギー性または炎症性状態を処置する方法をも包含する。

式(I)の化合物は多数の経路により製造することができる。一様式においては、それらは下記

反応工程に従って式(II)のアミノ置換化合物から製造される。



上記各式において、 R^1 、 R^2 、 m および A は先に定めたとおりである。第1工程は化合物(II)を脱水剤の存在下にアルデヒド $\text{R}^2(\text{CH}_2)_{m-1}\text{CHO}$ で処理することを伴う。この反応は好ましくは周囲温度で行われる。これより高い80℃までの温度を用いても何ら著しい欠点はない。反応体および/または生成物と反応しない適切な溶剤は、たとえばベンゼン、トルエン、エタノールおよびテトラヒドロフランである。好ましい脱水剤はモレキ

ラーシブであるが、無機塩類、たとえば硫酸マグネシウムおよび硫酸ナトリウムも使用できる。

好ましい温度を採用した場合、反応は実質的に数時間以内に終了する。終了した時点で、生成物(III)を常法により、たとえば再結晶またはクロマトグラフィーにより単離および/または精製することができる。しかしこの生成物を単離せず、これを(すなわち現場で)第2工程の反応条件下に置く方が好都合である。

出発物質(II)およびアルデヒド $\text{R}^2(\text{CH}_2)_{m-1}\text{CHO}$ は既知の化合物であるか、技術文献中に報告されている方法により製造することができる。たとえばベパットおよびシルサット(D. G. Bapat and M. V. Shirsat, Indian J. Chem., 3(2), 81 1965)およびガリンら(J. Garin, E. Melendez, F. L. Merchan, C. Tejel and T. Tejero, Synthetic Commun., 375 1983)を参照されたい。

第2工程は適宜な水素源との反応により $\text{C}=\text{N}$ 二重結合を還元することを含む。たとえば化合物

(III)は水素により接触還元される。これは普通は不均質触媒、たとえば白金(PtO_2)、パラジウム(Pd/C) またはニッケルを用いて、たとえばメタノールまたはエタノール中で周囲温度において行われる。加熱してもよいが、これは一般に必要である。

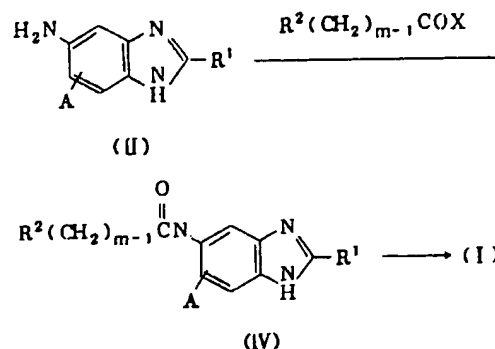
あるいは化合物は金属水素化物を用いて還元する。この反応に用いるのに適した水素化物試薬には、ナトリウムボロハイドライド、ナトリウムシアノボロハイドライドおよびリチウムシアノボロハイドライドが含まれる。この反応は周囲温度で、過剰の水素化物試薬を用いて、たとえばメタノールまたはエタノール中で行われる。塩化第一スズを還元剤として用いる同様な還元反応はメタノール/塩酸水溶液中で行うことができる。これを行うのに好ましい温度は0~80℃である。還元反応は普通は数時間以内で終了する。式(I)の生成物は当技術分野で知られている標準的方法により単離される。精製は常法により、たとえば再結晶またはクロマトグラフィーにより行うことができる。

る。多種多様な塩基を反応に用いることができ、これらには有機アミン、アルカリ金属水酸化物、炭酸アルカリ金属塩、炭酸水素アルカリ金属塩、アルカリ土金属水素化物、およびアルカリ土金属アルコキシドが含まれる。好ましい塩基性試薬はトリエチルアミン、ピリジン、水酸化ナトリウム、カリウム-*tert*-ブトキシド、水酸化ナトリウム、炭酸カリウムおよび炭酸ナトリウムである。反応に対し不活性な適切な溶剤には塩化メチレン、テトラヒドロフラン、ベンゼン、トルエン、キシレンおよび水が含まれる。反応は通常は0℃から溶剤の沸点までの範囲の温度で行われる。30分から数時間の反応時間が一般的である。この生成物は常法、たとえば再循環またはクロマトグラフィーにより単離および精製する。

第2工程は通常は適宜な金属水素化物によるアミド結合の還元を伴う。この還元を用いるのに適した水素化物試薬には水素化アルミニウムリチウム、水素化アルミニウムマグネシウム、リチウムトリメトキシアルミノハイドライド、ナトリウム

きる。

他の様式では、式(I)の化合物は下記の方法により製造される。



上記の各式において、 R^1 , R^2 , m および A は先に定めたとおりであり、 X は容易に脱離する基である。

アミド(IV)は当技術分野で知られている標準法により製造される。たとえばアミン(II)と酸クロリド、酸無水物または活性化カルボン酸(たとえばイミダゾール誘導体)と、反応に対し不活性な溶剤中で、塩基の存在下または不在下に反応させる。

ビス(2-メトキシエトキシ)アルミニウムハイドライド、アラン(alane) およびボランが含まれる一好ましくはテトラヒドロフラン中、ただしエーテルまたはジメトキシエタンも使用する。反応温度は通常は0℃から室温までである。式(I)の生成物は標準法により単離され、常法、たとえば再結晶またはクロマトグラフィーにより精製を行うことができる。

式(I)の新規化合物の薬理的に受容できる塩類は、この化合物と化学量論的量の適宜な酸または有機酸を、水溶液または適切な有機溶剤中で接触させることによって容易に製造される。次いで沈澱法または溶剤の蒸餾により塩類が得られる。先に挙げた塩類のうち特に好ましい塩は塩酸塩である。

検 作 法

式(I)の化合物はシクロオキシゲナーゼの作用に対してだけでなく、リポキシゲナーゼの作用に対しても阻害活性をもつ。この活性はラット腹腔定住細胞を用いた、アラキドン酸の代謝に対する

特開平3-109378(6)

これらの化合物の効果を測定する細胞培養アッセイ法により証明された。

式(I)の化合物は両酵素を阻害する能力をもつことにより、これらは対象哺乳動物においてアラキドン酸から生じる内生代謝産物によって誘発される症状を抑制するのに有用になる。従ってこれらの化合物はアラキドン酸代謝産物の蓄積が原因である疾病状態、たとえばアレルギー性気管支喘息、皮膚障害、慢性関節リウマチ、変形性関節症および血栓症の予防および治療に有用である。

通常の非ステロイド系炎症薬、たとえばアスピリンはシクロオキシゲナーゼを抑制するにすぎないので、それらは炎症状態を抑制するだけでなく、酵素阻害によって不利な胃腸反応を引き起こす傾向がある。しかし本発明の化合物は抗アレルギーおよび抗炎症活性をもつほか、胃腸細胞保護作用を示す。従ってそれらが示す不利な作用はより少なく、それらは安全な薬物として有用である。

式(I)の化合物またはそれらの薬学的に受容できる塩類を抗アレルギー薬または抗炎症薬とし

て用いる場合、これらを対象とするヒトに単独で、または好ましくは標準的な薬剤業務に従って薬剤学的に受容できる担体もしくは希釈剤と組合わせて薬剤組成物中において投与することができる。化合物を経口、非経口および吸入を含む各種の通常の投与経路により投与することができる。これらの化合物を経口投与する場合、用量範囲は1日当たり1回量または分割量として約0.1~20 mg/kg(処置すべき対象の体重)である。非経口投与を目的とする場合、有効量は1日当たり0.1~1.0 mg/kg(処置すべき対象の体重)である。場合によりこれらの範囲外の用量を用いる必要があると思われる。用量は必然的に各患者の年齢、体重および反応のほか、患者の症状の程度および投与される各化合物の力価に従って異なるからである。

経口投与のためには、式(I)の化合物をたとえば錠剤、散剤、トローチ、シロップ剤もしくはカプセル剤として、または水性の液剤もしくは懸濁剤として投与することができる。経口用錠剤の場合、慣用されるキャリアーには乳糖およびコーン

スターチが含まれ、滑沢剤、たとえばステアリン酸マグネシウムが一般に添加される。カプセル剤の場合、有用な希釈剤は乳糖および乾燥コーンスターチである。経口用として水性懸濁剤が必要である場合、有効成分を乳化剤および懸濁剤と組合わせる。所望により特定の甘味剤および/または芳香剤を添加することができる。筋肉内、腹腔内、皮下および静脈内投与のためには、通常は有効成分の無菌液剤を調製し、液剤のpHを適宜調整および緩衝化すべきである。

(実施例)

本発明を以下の実施例により説明する。しかしこれらの実施例は説明のためのものにすぎず、本発明がこれらの実施例の詳細事項に限定されないと解すべきである。プロトン核磁気共鳴スペクトル(NMR)は特に指示しない限り60 MHzで、ペルジューテロジメチルスルホキシド(DMSO- d_6)中において測定され、ピーク位置はテトラメチルシランから下方のppmにおいて表わされる。ピーク形状は下記のとおり記載する。s, 一重項; d,

二重項; t, 三重項; q, 四重項; m, 多重項; br, 幅広い。

実施例 1

2-アニリノ-5-ベンジルアミノベンゾイミダゾール・二塩酸塩

メタノール15 ml中の5-アミノ-2-アニリノベンゾイミダゾール(4.5ミリモル)およびベンズアルデヒド(4.5ミリモル)を一希に室温で1時間攪拌した。反応混合物に過剰の NaBH_4 を添加し、反応混合物をさらに30分間攪拌した。次いで混合物を減圧下で濃縮し、生じた残渣を飽和 NaHCO_3 で洗い、 CH_2Cl_2 中へ抽出し、 Na_2SO_4 で乾燥させた。純粋な生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー($\text{CHCl}_3:\text{CH}_3\text{OH}=15:1$)により単離し、得られた油を $\text{HCl}-\text{CH}_3\text{OH}$ で洗い、蒸とうした。生じたジ塩酸塩を分別して、2-アニリノ-5-ベンジルアミノベンゾイミダゾール・二塩酸塩を73%の収率で得た。

特開平 3-109378 (7)

融点: >275℃(分解)

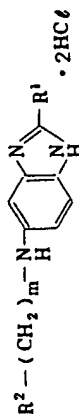
IR(KBr): 3000(br), 1680 cm^{-1} NMR(DMSO- d_6)S: 1.179(s, 1H),

7.56-7.20(m, 13H)

4.47(s, 2H)

実施例 2-14

同様に下記化合物を製造した。



実施例 No	R ¹	R ² -(CH ₂) _m -	IR(KBr)	NMR
2.			268-270°C (分解) 2900(br), 1660 cm^{-1}	1.169(s, 1H), 7.5-7.1(m, 13H)
3.			232-233.5°C (分解) 2900(br), 1670 cm^{-1}	7.49-7.24(m, 11H), 7.11(br, 1H), 4.44(s, 2H), 2.29(s, 3H)
4.			>270°C (分解) 3000(br), 1700 cm^{-1}	7.45-7.25(m, 12H), 6.95(br, 2H), 4.40(s, 2H), 2.35(s, 3H)

5.			>260°C (分解) 2900(br), 1670 cm^{-1}	1.135(s, 1H), 7.45-7.43(m, 3H), 7.36-7.27(m, 8H), 7.0(br, 2H), 4.40(s, 2H), 2.61(t, J=7.3Hz, 2H), 1.60-1.55(m, 2H), 1.37-1.29(m, 2H), 0.91(t, J=7.3Hz, 3H)
6.			>235°C (分解) 2800(br), 1660 cm^{-1}	1.171(s, 1H), 8.12-8.02(m, 3H), 7.74-7.59(m, 4H), 7.47-7.07(m, 8H), 4.43(s, 2H)
7.			>270°C (分解) 3400, 2700(br), 1660 cm^{-1}	9.29(s, 1H), 8.64-8.56(m, 2H), 8.00-7.94(m, 1H), 7.56-7.28(m, 7H), 7.16(d, J=8.1Hz, 1H), 4.49(s, 2H)
8.			205-207°C 3200, 2850, 2700	1.295(br, s, 2H), 9.23(s, 1H), 7.48(d, J=5-9Hz, 2H), 7.35-7.32(m, 5H), 7.10(d, J=8.8Hz, 1H), 4.46(s, 2H), 3.39-3.31(m, 2H), 1.65-1.57(m, 2H), 0.94(t, J=7.3Hz, 3H)
9.			>280°C 3450, 2600(br), 1650 cm^{-1}	1.174(br, s, 1H), 7.5-7.15(m, 10H), 4.46(s, 2H), 4.46-4.41(m, 2H), 3.86-3.72(m, 2H), 3.65-3.50(m, 2H), 3.36-3.20(m, 2H), 2.78(s, 3H)
10.			234-237°C (分解) 2900, 1660 cm^{-1}	1.138(s, 1H), 7.45-7.28(m, 7H), 7.02-6.85(m, 5H), 4.40(s, 2H), 3.80(s, 3H)

特開平 3-109378 (8)

11			735-746°C	7.28-7.01(m, 12H) 6.48(br. s, 1H) 6.34(dd, J=8.8) および 2.22H, 1H) 4.18(s, 2H) (3.38 s, 3H)
(遊離アミン)				
12			2209- 2242°C	3500. 2800(br.) 1740cm ⁻¹ 7.10-6.78(m, 2H) 4.38(s, 2H) 3.60(s, 3H) 3.42-3.22(m, 2H) 3.10-3.00(m, 2H)
13			2009- 2020°C	3200. 2600(br.) 1650cm ⁻¹ 7.39-7.14(m, 6H) 6.53(d, J=10.5Hz, 1H) 6.45(s, 1H) 5.95(br. s, 1H) 4.27(s, 2H) 2.90(t, J=7.3Hz, 2H)
				(1/2 H2O)

合物を5時間加熱還流し、冷却し、標準法により仕上げ処理した。遊離アルキルアミンをカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、ヘキサン中の25%酢酸エチル)により単離し、HCl-メタノールと共に振とうした。Et₂Oを用いる手段により塩酸塩を単離して、生成物を59%の収率で得た。

融点: 243.9-245.9°C

IR(KBr): 3450, 2700 (br.) cm⁻¹

NMR(DMSO-d₆)s: 8.37(br., 2H),

7.73-7.70(m, 4H),

7.33-7.19(m, 7H),

3.22(br., 2H),

2.76-2.70(m, 2H),

2.05-1.92(m, 2H)

実施例 14

5-(3-フェニルプロピル)アミノ-2-フェニルベンゾイミダゾール・二塩酸塩

ベンゼン 160 ml 中の 5-アミノ-2-フェニルベンゾイミダゾール(1.9 ミリモル)およびヒドロシナモイルクロリド(3.12 ml)を3時間加熱還流した。反応混合物を冷却したのち、生じた沈殿をろ取してアミドの塩酸塩を76%の収率で得た。

融点: 216.5--219.5°C

IR(KBr): 3350, 2800, 1660 cm⁻¹

NMR(DMSO-d₆)S: 10.45(s, 1H), 8.41(s, 1H), 8.35-8.25(m, 2H), 7.8-7.58(m, 5H), 7.3-7.19(m, 5H), 2.96(6, J=7Hz, 2H), 2.71(6, J=7Hz, 2H)


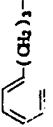

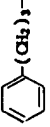

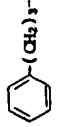

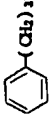

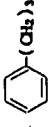
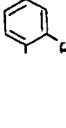
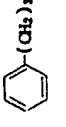
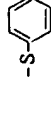
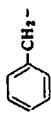
THF 50 ml に懸濁したアミド(7 ミリモル)に LiAlH₄(13 ミリモル)を固体状で少量ずつ添加した。LiAlH₄をすべて添加したのち、反応混

実施例 15-23

同様にして下記の化合物を製造した。

実施例 No.	R ¹	R ² -(CH ₂) _m -	IR(KBr)	NMR
15.			3450. 2700cm ⁻¹	7.79-7.49(m, 5H) 7.30-7.19(m, 7H) 5.16(t, J=7.3Hz, 2H) 2.73(t, J=7.3Hz, 2H) 2.56(s, 3H) 2.03-1.90(m, 2H)
16.			2458-2481 2500cm ⁻¹	8.25(d, J=8.8Hz, 2H) 7.70(d, J=8.8Hz, 1H) 7.51(d, J=8.1Hz, 2H) 7.32-7.19(m, 7H) 3.20(t, J=8.0Hz, 2H) 2.73(t, J=8.0Hz, 2H) 2.44(s, 3H) 2.01-1.90(m, 2H)

特開平3-109378(9)

17.			>211°C (分解)	3400. 2750(br.) cm^{-1}	823(s, 1H) 819(d, J=88Hz, 1H) 772(d, J=88Hz, 1H) 764-750(m, 2H) 740-712(m, 7H) 5.21(t, J=8.1Hz, 2H) 2.73(t, J=8.1Hz, 2H) 2.45(s, 3H) 1.99(m, 2H)
18.			2415-2427 °C	3450. 2800(br.) cm^{-1}	775(d, J=88Hz, 1H) 758(br, s, 1H) 742(d, J=88Hz, 1H) 732-715(m, 5H) 3.25-3.15(m, 3H) 2.71(t, J=6.8Hz, 2H) 2.15-1.66(m, 8H) 1.45-1.20(m, 4H)
19.			213.1-2144 °C	3400. 2650(br.) cm^{-1}	888(d, J=44Hz, 1H) 866(d, J=8.1Hz, 1H) 82-815(m, 1H) 776-770(m, 2H) 745-715(m, 7H) 3.21(t, J=6.1Hz, 2H) 2.73(t, J=6.1Hz, 2H) 2.15-1.95(m, 2H)
20.			270.8-272.8 °C	2750 cm^{-1}	7.7-7.16(m, 13H) 3.44-3.40(m, 2H) 3.25-3.15(m, 4H) 2.70(t, J=7.5Hz, 2H) 2.0-1.9(m, 2H)
21.			243.6-245°C	3450. 2800(br.) cm^{-1}	764(d, J=8.1Hz, 1H) 749-715(m, 12H) 4.5(s, 2H) 3.20-3.10(m, 2H) 2.70(t, J=8.0Hz, 2H) 2.0-1.9(m, 2H)
22.			240.6-243.3 °C	2600(br.) cm^{-1}	8.35(t, J=6.0Hz, 1H) 7.78(d, J=88Hz, 2H) 7.63-7.45(m, 5H) 7.50-7.15(m, 6H) 5.22(t, J=6.6Hz, 2H) 2.73(t, J=6.6Hz, 2H) 2.18-1.92(m, 2H)
23.			200-205°C	2800(br.) cm^{-1}	10.3(br., 3H) 7.69-7.12(m, 14H) 4.43(s, 2H)

手 続 補 正 書

平成2年7月26日

特許庁長官 植 松 敏 殿

適

1. 事件の表示

平成1年特許願第246732号

2. 発明の名称

新規なベンゾイミダゾール化合物および
それらの使用

3. 補正をする者

事件との関係 特許出願人

住 所

名 称 ファイザー製薬株式会社

4. 代 理 人

住 所 東京都千代田区大手町二丁目1番1号
新大手町ビル206区
電話(110)-6611~6

氏 名 (1110) 弁理士 湯 浅 恭 三

5. 補正の対象

明細書の[発明の詳細な説明]の欄
2.7.27

6. 補正の内容

明細書を次のように訂正する。

頁	行	誤	正
24	7	7.5-7.1(a, 13H)	7.5-7.1(a, 13H) 4.67 (s, 2H), 2.36(s, 3H)
26	3	5-9	5.9
27	末	2H)	2H), 2.69(t, J=7.3Hz, 2H)
28	5	ヒド	ジヒド 以 上